

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

1077

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Félix FALK

Né le 27 Avril 1914 à Galatz (Roumanie)

**L'aube, moment critique
de la Vie**

Contribution à l'étude du Cycle Nycthémeral

Président : Maurice VILLARET Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1 9 3 9

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Félix FALK

Né le 27 Avril 1914 à Galatz (Roumanie)

**L'aube, moment critique
de la Vie**

Contribution à l'étude du Cycle Nycthéméral

Président : Maurice VILLARET Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI

1 9 3 9

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

VI. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . .	
DONZELOT . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Très humble témoignage d'affection,
de respect et de gratitude pour tous
les sacrifices qu'ils ont consenti
pour moi.*

*Qu'ils veuillent trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance et
ma promesse de toujours suivre la
voie d'altruisme, de probité et de
labeur, dont ils m'ont donné
l'exemple.*

A MA GRAND'MERE

Toute mon affection.

A MA FEMME

*Avec l'expression de mon profond
amour.*

A MES FRERES ET SŒURS

*Dont l'affection a toujours été un ap-
pui moral pour moi.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Maurice VILLARET

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Broussais-La Charité

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de notre respectueuse re-
connaissance.*

A Monsieur le Professeur Agrégé

J. LEVY-VALENSI

Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière

*Qui a toujours su nous donner en
même temps qu'une excellente ins-
truction, les meilleurs principes de
droiture professionnelle.*

*Hommage de notre reconnaissance et
attachement.*

A Monsieur le Docteur J.-M. LE MEE
Commandeur de la Légion d'honneur
Chef de Service à l'Hôpital Necker
Enfants Malades
et à l'American Hospital of Paris

*En témoignage de reconnaissance pour
la bienveillance qu'il nous a tou-
jours montré. Qu'il veuille trouver
ici l'expression de nos respectueux
remerciements et dévouement.*

A Monsieur Armand DORVILLE

Avocat à la Cour
Officier de la Légion d'honneur

Mon affectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

Nos vifs remerciements pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages hospitaliers

Professeur Fernand BESANÇON
Professeur Raymond GREGOIRE
Docteur Félix RAMOND

Externat

Docteur André BRECHOT
Professeur agrégé J. LEVY-VALENSI
Docteur Marcel PINARD (*In memoriam*)
Docteur André RICHARD
Docteur J. LEMELAND (*In memoriam*)
Docteur J.-M. LE MEE

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Docteur Louis LANGLOIS (*In Memoriam*)
Docteur Jean-Jules HERBERT
Docteur Edouard LACKMANN
Docteur André BOSQUET

INTRODUCTION

* L'existence d'un rythme fonctionnel, plus ou moins rapide, est si souvent observée chez les végétaux et chez les animaux, qu'on doit considérer l'existence d'alternances fonctionnelles comme un des caractères principaux de la vie.

Les manifestations de tous les phénomènes biologiques se produisent, en effet, suivant un rythme variable selon le phénomène étudié.

Parmi les divers rythmes que nous allons rapidement passer en revue, celui qui a le plus retenu l'attention des biologistes, tant en physiologie qu'en physio-pathologie, celui qui est en quelque sorte « l'unité de rythme » physiologique : c'est le rythme nycthéméral.

Le nycthémère (du grec *nux*, *nuctos* = nuit, et *hemera* = jour), est l'espace de temps qui comprend une nuit et un jour, c'est-à-dire vingt-quatre heures consécutives.

Il est certain que les rapports du rythme nycthéméral, et de la pathologie constituent un sujet assez vaste pour nécessiter, à lui seul, une étude complète.

En effet les variations atmosphériques quotidiennes et des facteurs dus à l'influence astrale, paraissent jouer

un rôle important dans les phénomènes vitaux. On a noté à bien des reprises, que ceux-ci, comme par exemple, l'élévation vespérale de la température, présentent un rythme régulier.

Le parallélisme qui existe entre les phénomènes vitaux et la journée, paraît déterminé surtout par l'influence de la rotation solaire, ainsi que d'autres facteurs, qui en dépendent plus ou moins, comme la lumière et la chaleur.

De tous temps, on a supposé que les agents cosmiques et surtout météorologiques devaient exercer une influence directe sur l'organisme humain, dans sa physiologie et pathologie.

Le célèbre livre des œuvres d'Hippocrate, qui a pour titre : *Des airs, des eaux et des lieux*, montre quelle importance leur attribuaient le médecin de Cos et ses contemporains.

A la lumière des découvertes des physiciens modernes, qui orientent les recherches de certains médecins, voici que l'étude de l'action pathogène des éléments météorologiques et cosmiques, des climats et des saisons, entre dans une voie véritablement scientifique.

On se rend compte actuellement qu'il existe une sorte d'équilibre entre l'organisme et les énergies du milieu extérieur, sous leurs formes les plus variées : lumière, chaleur, froid, pression atmosphérique, état hygrométrique de l'air, vents, radiations : soit de très grandes lon-

guez d'onde, allant de l'infra-rouge jusqu'aux ondes hertziennes, soit de très courtes longueurs d'onde, allant de l'ultra-violet jusqu'aux Rayons X, et rayons Ultra X, dont la longueur d'onde est mille fois plus petite que celle des rayons X et que l'on appelle des rayons Cosmiques.

Ces rayons, d'ailleurs, d'après une interprétation récente du physicien Dauvillier, ne seraient pas d'origine sidérale mais indirectement d'origine solaire.

L'organisme est adapté à tout cet ensemble de conditions du milieu extérieur dans lequel il vit et il peut dans certaines limites maintenir son équilibre quand ces conditions varient.

Mais si les variations sont de trop grande amplitude, si elles dépassent ses capacités d'adaptation, l'équilibre est rompu et il s'ensuit pour l'organisme des perturbations plus ou moins considérables qui se manifestent par des états pathologiques.

Ces manifestations pathologiques se produisent d'autant plus facilement et sont d'autant plus graves que l'organisme est plus affaibli, qu'il présente des tares plus accusées.

Dans la plupart des cas, il est difficile de dissocier l'action de chaque élément météorologique.

Ces éléments s'influencent réciproquement, s'opposent ou se conjuguent pour former des complexes étiologiques dont l'ensemble est nécessaire pour produire l'effet pathologique observé.

Nous avons vu précédemment que les variations du milieu extérieur sont en rapport étroit avec la rotation solaire, ainsi :

La température du milieu extérieur commence à monter après le lever du soleil. Elle atteint son maximum vers 14 heures, décroît par la suite pour atteindre son minimum après le coucher du soleil.

La pression atmosphérique subit, elle aussi, des variations régulières, quotidiennes, dues au fait que la chaleur solaire rend l'air moins dense et fait ainsi baisser la pression.

L'état hygrométrique présente des variations à peu près opposées à celles de la température.

Ce sont là les trois éléments du milieu extérieur les plus importants et qui subissent des variations nycthémérales les plus nettes.

Avant d'envisager les manifestations nycthémérales physiologiques et pathologiques chez l'homme, sujet de cet ouvrage, nous allons passer rapidement en revue les autres rythmes vitaux, tant chez les végétaux que chez les animaux.

Il est d'observation courante que beaucoup de fleurs referment leurs pétales le soir, pour les rouvrir à l'aube. Mais d'autres ont un temps particulier de sommeil et de réveil, variable et dépendant de l'heure. On sait que

Linné, ayant observé ce phénomène, a établi une véritable horloge des fleurs. L'expérience très simple qui consiste à noter comment se comportent les fleurs lorsqu'elles sont placées dans des conditions inverses du jour et de nuit ou dans une obscurité ou une clarté permanente, prouve que ce sommeil des fleurs n'est pas influençable.

La plante se comporte dans quelques conditions qu'on la mette, comme si elle était dans des circonstances normales. On en est réduit à admettre qu'il y a là une hérédité, une habitude acquise qui a fini par se fixer.

Nous verrons que la même hérédité se trouve chez les individus des pays chauds, ou même qui, sous nos climats, travaillent la nuit pour dormir pendant la journée.

Certaines plantes, par contre, subissent une influence directe du soleil : l'héliotrope et le convolvulus décrivent dans la journée un mouvement giratoire qui les maintient face à lui.

Nous devons dire quelques mots également sur le rythme des marées, décrit par mon Maître Georges Bohn, Professeur à la Sorbonne. Les convoluta, petits vers plats ciliés, placés dans un aquarium, continuent à descendre et à monter d'une façon rythmique, comme ils le font sur les plages de Bretagne sous l'influence des mouvements de l'eau.

Ce synchronisme entre les oscillations des convoluta et celles de la mer a pu se conserver en aquarium pen-

dant quatorze marées consécutives. Suivant les localités, le rythme est plus ou moins fort.

Ce rythme des marées a été retrouvé chez d'autres organismes littoraux : Diatomées, Actinies, Annelides, etc...

Dans beaucoup de cas un rythme de quinzaine peut se superposer au rythme journalier. Un rythme nycthéméral même, a été observé se superposant au rythme des marées. Mais, fait intéressant, en Méditerranée, seul le rythme nycthéméral subsiste et il est parfois très net (Actinies).

La même influence du soleil peut s'exercer sur les animaux. Le coq chante à des heures régulières, particulièrement à trois et cinq heures du matin, et à midi. Veillard insiste sur le fait que le chant de midi répond au passage exact du soleil au méridien.

Chez l'homme, de nombreux phénomènes se renouvellent ainsi toutes les vingt-quatre heures. Le plus net est celui de l'alternance du sommeil et de la veille, ces phases de repos et d'activité.

Dans le règne animal, cette alternance d'activité pendant le jour et de repos pendant la nuit, ne se rencontre pas constamment. Seuls les animaux dont l'organe sensoriel principal est l'œil, en particulier les oiseaux, sont comparables à l'homme sur ce point de vue. Beaucoup d'animaux pour lesquels le sens primordial est l'olfaction, peuvent dormir facilement pendant le jour et mener une existence active la nuit.

La profondeur et la durée du sommeil chez l'homme dépendent, en partie, du travail et de la fatigue de la journée. Il y a cependant une question de *périodicité* dans laquelle ces facteurs n'interviennent pas. On a observé que les sujets effectuant un travail de nuit ont, bien qu'ils dorment dans la journée, toujours à lutter contre le sommeil pendant la nuit, et cela après des années d'accoutumance.

Le sujet que nous nous proposons de traiter est beaucoup trop complexes pour qu'il puisse l'être sans une division schématique préalable. Nous allons donc envisager successivement :

I. — LES MANIFESTATIONS NYCTHÉMÉRALES PHYSIOLOGIQUES, comprenant :

a) les manifestations cérébrales et, en premier lieu, la régulation de la veille et du sommeil;

b) les manifestations circulatoires et respiratoires;

c) les manifestations métaboliques;

d) les variations nycthémérales des sécrétions externes et internes.

Nous traiterons à part la question un peu particulière de l'accouchement et ses rapports étroits avec le nycthémère.

II. — LES MANIFESTATIONS NYCTHÉMÉRALES PATHOLOGIQUES, en traitant à part les rapports du nycthémère et de la mort.

Nous essaierons ensuite de donner quelques explications pathogéniques.

L'alternance nycthémérale du SOMMEIL et de la VEILLE, a donné lieu à de nombreuses controverses anatomo-cliniques et expérimentales. Un fait est définitivement

acquis. C'est l'existence d'un *centre régulateur* du sommeil et de la veille, dans la région diencéphalique.

Mais les physiologistes ne sont pas d'accord en ce qui concerne le mode d'action de ce centre.

Pour les uns, et ce sont les expérimentateurs, il s'agirait d'un *centre du sommeil*, et son excitation chronique ou électrique provoquerait le sommeil. Les expériences de Hess sur le chat semblent prouver cette théorie. Pour d'autres, ce serait un *centre d'éveil*, et c'est son inhibition qui serait la cause du sommeil, et les observations cliniques plaident en faveur de cette seconde théorie. La nature sympathique des noyaux infundibulo-tubériens, très riches en fibres amyéliniques, l'affinité très étroite qui existe entre la fonction hypnique et les fonctions de sécrétion, plaident en faveur de la nature végétative de la première. Le sommeil augmente dans les conditions où la vie végétative prédomine sur l'activité psychique et diminue dans les conditions opposées.

Les corrélations de cette fonction avec le système sympathique sont très étroites. Le sommeil se traduit par de nombreux phénomènes d'hypotonie sympathique et d'hypertonie parasympathique, à savoir : diminution des réactions affectives et vaso-motrices, l'hypothermie générale et cérébrale, l'hypotension artérielle, le ralentissement du pouls, l'hypoadrénalinémie, la prédisposition aux crises vagotoniques telles que les spasmes laryngo-bronchiaux, les accès d'asthme, d'angor pectoris, etc...

Le sommeil constitue un des meilleurs sédatifs des phénomènes sympathicotoniques : prurigo, tachycardie, palpitations, anxiété d'origine émotive, etc...

Tous ces faits plaident en faveur de l'idée que la veille se relie à l'excitation des noyaux sympathiques diencéphaliques, le sommeil à leur dépression fonctionnelle. Les propriétés adrénalinogènes de ces noyaux (Houssay et Molinelli) confirment pleinement les rapports avec la veille, au cours de laquelle Viale a noté l'hyperadrénalinémie.

La notion que les lésions expérimentales et pathologiques des noyaux diencéphaliques entraînent leur dépression fonctionnelle et l'hypersomnie justifie l'idée que le sommeil normal se lie lui-même à un phénomène dépressif des noyaux en question.

Le point le plus intéressant du problème du sommeil est d'expliquer la cause de cette dépression.

Trois facteurs dominant, selon Albert Salmon, de Florence, la physiologie du sommeil :

1° Les noyaux diencéphaliques, en particulier l'infundibulum, représentent le principal centre régulateur de la veille et du sommeil; ils activent par leur nature sympathique les processus métaboliques, les réactions psycho-affectives de la veille et sont envisagés comme le foyer principal de la vie émotive et affective (Cannon, Buscaino); beaucoup d'observations expérimentales et pathologiques ont montré que la dépression fonctionnelle ou la destruction de ces noyaux entraîne le sommeil. Il est donc à présumer que même le sommeil normal se lie à la dépression fonctionnelle de ces noyaux.

Comme cause de cette dépression, on a invoqué une **intoxication diencéphalique**.

La veille, on le sait, implique une intoxication conti-

nue et progressive de l'organisme, due aux déchets toxiques du métabolisme. Les animaux qu'on empêche de dormir, succombent au bout de trois à quatre jours avec les signes les plus manifestes d'une intoxication cérébrale; le sommeil qui suit une veille durant plusieurs jours est d'ordinaire très profond, non réversible et a tous les caractères d'un phénomène toxique, consécutif à une intoxication cérébrale diencéphalique.

Mais, ces caractères manquent dans le sommeil quotidien survenant après une veille de douze à quinze heures, d'autre part, l'idée d'une intoxication cérébrale s'accorde encore moins avec les propriétés désintoxiquantes du sommeil, qui on le sait, constitue le meilleur antidote contre la fatigue musculaire et intellectuelle.

La réversibilité du sommeil, enfin, constitue la plus forte objection aux théories chimiques ou toxiques de cette fonction, car on ne peut supposer qu'une intoxication puisse disparaître si rapidement par l'effet de faibles stimuliosensoriels ou émotifs.

La cause de cette dépression, d'après Salmon, serait expliquée par les corrélations étroites unissant les noyaux diencéphaliques et l'hypophyse.

On admet que les hormones de cette glande exercent une action modératrice sur l'activité diencéphalique, favorable au sommeil. On a noté que les injections intraventriculaires d'extraits rétropituitaires, par leurs propriétés vaso-constrictives, entraînent une forte somnolence; ce symptôme a été constaté après l'administration du même médicament par voie nasale; on a signalé plusieurs cas d'hypersomnie, consécutifs à l'hyperfonctionnement de la posthypophyse, ainsi que de nom-

breux cas d'insomnie liés à des altérations strictement localisées dans ce lobe et qui s'améliorent par les extraits posthypophysaires.

L'idée que la dépression diencéphalique causant le sommeil ordinaire, se lie à une vaso-construction d'origine hypophysaires, s'accorde non seulement avec le fait que le sommeil est d'ordinaire précédé par des signes d'anémie cérébrale (le bâillement, la perte de l'attention, etc...), mais peut aussi expliquer la réversibilité du sommeil quotidien, étant donné la sensibilité particulière des phénomènes vaso-moteurs aux stimuli sensitifs ou émotifs.

Les recherches de Zondek et Bier ont montré que l'hypophyse est très riche en brome et que ses hormones bromées sont très abondantes dans la région diencéphalique. L'insomnie des sujets atteints de psychose dépressive semble liée à la diminution de ces hormones et s'améliore par les extraits préhypophysaires. Ces recherches s'accordent avec les nombreux cas rapportés où des lésions très graves de l'hypophyse s'accompagnaient d'insomnie, qui disparaît par le traitement hypophysaire.

Ces faits plaident en faveur de la thèse, que l'hypophyse par les hormones vaso-constrictives de son lobe postérieur et par les hormones bromées de son lobe antérieur, exerce une action modératrice sur les centres diencéphaliques hypnorégulateurs, et constitue pour ce motif un des facteurs principaux du sommeil.

2° La valeur des corrélations cortico-diencéphaliques dans la régulation de la veille et du sommeil n'est pas moins grande que celle des rapports diencéphalo-hypo-

physaires. De nombreuses fibres relient les lobes frontaux et temporaux avec l'hypothalamus; ces fibres sont destinés à la transmission des stimuli sensitivo-sensoriels et des réactions psycho-affectives qui, partant du cortex, vont stimuler les noyaux diencéphaliques. Or, puisque la veille est surtout alimentée par les réactions psycho-affectives d'origine corticale, à savoir l'intérêt pour le monde extérieur, l'attention volontaire, etc..., on comprendra facilement l'importance du cortex et des connexions fronto-diencéphaliques dans la régulation de cet état. De l'étude des corrélations cortico-diencéphaliques et diencéphalo-hypophysaires, il ressort que les noyaux diencéphaliques hypnorégulateurs d'un côté, sont excités par les impulsions psycho-affectives d'origine corticale stimulant la veille, d'autre part, ressentent l'influence modératrice des sécrétions hypophysaires favorisant le sommeil. La veille serait ainsi favorisée par la prédominance de stimuli psycho-affectifs excitant les noyaux diencéphaliques, le sommeil, par la prédominance des sécrétions hypophysaires modératrices de leur fonction.

3° Il est à signaler que la veille et le sommeil, tout en étant des états antagonistes, montrent entre eux une solidarité fonctionnelle très étroite.

La veille implique, en effet, une intoxication continue et progressive de l'organisme, due aux déchets toxiques du métabolisme; lorsque la veille dure plusieurs jours, cette intoxication atteint les noyaux diencéphaliques et entraîne un sommeil toxique non réversible, qui aboutit rapidement à un coma léthal. Or, l'hypophyse est

très sensible à toutes les intoxications, même les plus légères. Guerrini, Gemelli et Salmon ont observé que cette glande réagit aux produits toxiques d'une veille ordinaire, par son hyperfonctionnement. On doit donc présumer, qu'après une veille de quatorze à seize heures, l'hypophyse présente une augmentation de ses hormones vaso-constrictives et bromées favorisant le sommeil.

La veille, d'autre part, implique un épuisement progressif des fonctions psychiques, un affaiblissement des réactions psycho-affectives d'origine corticale, excitant la veille. On observera ainsi, après une veille ordinaire, une prédominance des hormones hypophysaires sur les stimuli psycho-affectifs d'origine corticale, qui prédispose au sommeil.

Comme la veille constitue la cause du sommeil, de même subsistent dans le sommeil des éléments qui favorisent le retour à l'état de veille. Si celle-ci représente une source d'intoxication, le sommeil constitue un phénomène de desintoxication; il entraîne un ralentissement du métabolisme organique, une diminution de ses produits toxiques stimulant l'hypophyse, par conséquent une diminution des hormones hypophysaires hypnogènes. On sait aussi que le sommeil diminue les propriétés vaso-constrictives de la post-hypophyse (Rubbiani); il est envisagé comme un repos réparateur des centres corticaux, en particulier des lobes frontaux d'où partent les stimuli psycho-affectifs activant la veille. Il est compréhensible qu'à la fin du sommeil les stimuli cortico-diencéphaliques prédominent sur les sécrétions hypophysaires modératrices de l'activité diencéphaliques et

favorisent le réveil. On peut donc admettre que la veille constitue la phase préparatoire du sommeil, comme ce phénomène est la phase préparatoire de la veille.

On expliquerait de telle manière la périodicité de ces états, à l'égard de laquelle Syllaba invoque un facteur diencéphalique, von Economo, un facteur hormonal.

Ces notions sur la physiologie du sommeil s'accordent avec la pathologie de ce phénomène, qui nous apprend que les troubles hypniques, même étant l'expression d'un dysfonctionnement diencéphalique, ont leur origine soit dans des lésions corticales, hypophysaires, génitales, thyroïdiennes, etc..., se réfléchissant d'une manière directe ou indirecte sur la fonction diencéphalique hypnorégulatrice.

La régulation nyctémérale du sommeil et de la veille constitue la manifestation cérébrale essentielle que nous avons à envisager dans ce chapitre.

Quant aux autres grandes fonctions cérébro-spinales, au cours du sommeil, leur état a fait l'objet d'études analytiques nombreuses et concordantes d'où il ressort bien que le bulbe est, de toutes les parties du système nerveux central, celui qui est le moins influencé par le sommeil; la plupart des fonctions de nutrition étant soumises à des centres bulbaires, elles persisteront pendant le sommeil.

Par contre, l'activité du cerveau et de la moelle se trouve singulièrement diminuée. « L'activité cérébrale est le plus souvent suspendue, exception faite pour les périodes de rêve, — dans l'étude desquelles nous n'avons pas à entrer — ; le pouvoir réflexe de la moelle est considérablement diminué. (Léon Binet, 1927.)

La sensibilité à la douleur présente également des variations rythmiques. Des douleurs de dents atteignent leur maximum vers 18 heures. Tout dentiste et tout médecin devraient, par suite, procéder, autant que possible, le matin à leurs interventions opératoires ou utiliser le soir des doses d'analgésiques plus élevées que le matin. L'administration de médicaments ne doit pas se fonder sur l'antique « trois fois par jour », mais sur les lois de périodicité journalière.

° Nous arrivons maintenant aux VARIATIONS NYCTHÉ-
MÉRALES DES MANIFESTATIONS CIRCULATOIRES ET RESPI-
RATOIRES.

Les variations nycthémérales du POULS ne sont pas notables. Elles sont en rapport avec les variations de la température que nous verrons plus loin. On remarque notamment une légère accélération sous l'influence de la chaleur diurne, avec un maximum vers 17 heures. La digestion et l'exercice musculaire augmentent son ondulation diurne. La nuit, par contre, le ralentissement du pouls est de règle.

La TENSION ARTÉRIELLE présente sensiblement les mêmes variations et l'on observe un abaissement nocturne, indépendamment de l'état de veille ou de sommeil.

Les variations nycthémérales de la *formule sanguine* ont été étudiées par beaucoup d'auteurs, mais les résultats ne sont pas très concordants. Ellermann et Erlansen auraient constaté une augmentation vespérale des

leucocytes. Pour Jossa cette augmentation se ferait aux dépens des neutrophiles. Mais Naegeli n'en croit pas l'existence bien établie. Greving et Regelsberger ont constaté des variations quotidiennes rythmiques parallèles de leucocytes et des phénomènes électriques cutanés avec maximum pendant la journée, intéressant les neutrophiles et surtout les lymphocytes. La multiplication de ces derniers devrait être considérée comme une fonction de l'acidose. Les alternances de la dilution et de la concentration du plasma pourraient également intervenir dans ces phénomènes. Il s'agirait là, en dernière analyse, de l'expression d'une fonction hépatique.

Le même rythme se vérifierait pour les érythrocytes dont la proportion dans le sang serait réglée par l'état de réplétion ou contraction de la rate.

Enfin on constate un ralentissement et une régularisation nocturnes du RYTHME RESPIRATOIRE. Parfois, cependant, la respiration devient périodique (Mosso), avec diminution de la ventilation pulmonaire et des échanges respiratoires. Straub et Mettenleitner, en établissant une courbe du CO_2 alvéolaire pour les 24 heures, ont constaté que cete courbe s'élevait pendant la journée.

LES VARIATIONS NYCTHÉMÉRALES DE^o MANIFESTATIONS MÉTABOLIQUES comprennent celles du :

Métabolisme général :

- température et chaleur animales
- métabolisme basal
- la croissance.

Métabolisme spécial :

- des glucides
- des protides
- des lipides,

que nous allons envisager successivement.

La TEMPÉRATURE du corps a son maximum vers 17 heures pour atteindre son minimum vers 4 à 6 heures du matin. Au cours des périodes habituellement consacrées au sommeil, elle présente un abaissement mais sans qu'il y ait là, semble-t-il, de relation de cause à effet, car l'inversion de l'activité nycthémerale ne provoque que difficilement l'inversion de la courbe thermique; par contre, pendant le sommeil, le refroidissement se produit beaucoup plus facilement qu'à l'état de veille; l'homme qui s'endort insuffisamment couvert se réveille généralement assez vite en frissonnant. La suspension de l'activité musculaire n'est pas seule en cause, puisque le même sujet, s'il fut réveillé, n'eût pas frissonné (Lhermitte).

Les variations nycthémerales de la courbe thermique ont donné lieu à des interprétations multiples.

Il est classique de dire que l'élévation thermique vespérale est en rapport avec les fatigues dues à l'activité journalière.

Mais pour beaucoup d'auteurs elle possède un rythme propre, peu influencé par les circonstances extérieures. F.-G. Benedict, ayant pris à de nombreuses reprises la température de sujets, qui, depuis huit ans, travaillaient la nuit et dormaient le jour, a montré que leur

courbe thermique, nullement inversée, était tout à fait comparable à celle de sujets menant une existence normale. M. Gigou a fait les mêmes constatations. Les veilleurs de nuit, les boulangers, les infirmières de nuit qu'il a examinés, ont une température centrale plus basse le matin et s'élevant le soir, exactement comme les sujets à existence diurne active.

D'autre part, Volcker, étudiant les habitants du nord de l'Islande qui sont soumis alternativement à des journées ou à des nuits très longues, a constaté que leur température évoluait sur un rythme identique à celui des sujets habitant nos régions. Ces variations seraient donc liées à la localité et non au soleil. On est, par la suite, tenté d'invoquer non pas des phénomènes de suggestion par le milieu, mais des influences cosmiques, telles que celles qui font varier la conductibilité électrique de l'air. *

Il n'est d'ailleurs pas certain que ce rythme thermique soit aussi indépendant des circonstances extérieures et établi d'une façon aussi ferme que les phénomènes constatés chez les plantes et dont nous avons déjà parlé.

Galbraith et Simpson, Hiden, en expérimentant sur des lapins, des singes et des oiseaux, ont montré que l'élévation et l'abaissement régulier de la température peuvent être modifiés par la succession de la lumière et de l'obscurité. On arrive à obtenir des courbes de température inverses chez ces animaux, lorsqu'ils sont éclairés pendant la nuit et mis dans l'obscurité pendant le jour.

De plus, lorsqu'on prolonge pendant un certain temps

la période d'obscurité ou d'éclairage, on obtient une courbe de température qui n'a plus aucune régularité.

L'alimentation ne paraît jouer aucun rôle sur la température normale et des animaux nourris pendant la nuit, ne présentent pas d'inversion de la courbe thermique. A. Jores considère qu'il est de même chez l'homme et conteste les résultats de Benedict, dont les sujets, travaillant la nuit, étaient loin de recevoir pendant ce temps une lumière comparable à celle du jour.

Le MÉTABOLISME BASAL présente, pour certains auteurs, un abaissement net au cours de la nuit et ceci s'explique facilement par l'abaissement ou la diminution des manifestations circulatoires ou respiratoires que nous avons vues.

Quant à la CROISSANCE, c'est Basler qui, grâce à un dispositif spécial, fondé sur les phénomènes de réfraction et après avoir surmonté de très nombreuses difficultés techniques, est arrivé à mesurer toutes les heures la croissance de l'ongle et il a ainsi constaté que cette croissance avait son maximum dans la journée, entre 11 heures et 12 heures et pendant l'après-midi. La nuit, la croissance des ongles est plus lente. Le même dispositif a permis de mesurer la croissance des cheveux et de constater qu'elle était au maximum également dans la journée et plus particulièrement le matin, puis entre 16 et 18 heures.

Le MÉTABOLISME DES GLUCIDES présente des variations nycthémérales incontestables et très intéressantes, tant

au point de vue physiologique que pathologique et thérapeutique.

On ne peut étudier le métabolisme des hydrates de carbone, sans parler du rôle du foie dans ce métabolisme.

Forsgren a effectivement démontré que cet organe présente aussi un rythme nycthéméral. Au cours des vingt-quatre heures, cet organe manifeste alternativement des fonctions sécrétrices et des fonctions assimilatrices.

La phase des fonctions sécrétrices commence le matin. A ce moment le foie s'appauvrit en glycogène même si des aliments existent dans le tube digestif; la sensibilité de l'insuline est au maximum, de même que — A. Jores l'a confirmé par l'observation clinique de sujets à fistule biliaire — la production de la bile. Le soir et pendant la nuit, au contraire, le foie accumulerait le glycogène au point d'en contenir jusqu'à 200 grammes, c'est-à-dire la valeur des hydrates de carbone d'un repas. Chez le lapin, le foie contient pendant la phase assimilatrice, 17 grammes de glycogène, soit 12 à 13 p. 100 et pèse 2 ou 3 fois plus que pendant la phase excrétrice.

Il est vraisemblable que, chez l'homme, c'est également pendant la nuit que le foie atteint son poids maximum, qui est naturellement assez mal connu. La phase assimilatrice recommencerait à partir de midi.

Les recherches d'Agren, Wilander et Jores ont confirmé l'existence de ce qu'il convient d'appeler le « phénomène de Forsgren ». Des expériences poursuivies sur les rats et les souris, leur ont permis, à eux aussi, de

constater une périodicité dans la formation du glyco-gène hépatique.

Le rythme hépatique devrait se traduire par des variations de la *glycémie*. Effectivement, d'après Forsgren, la glycémie s'élèverait pendant la nuit et pendant les premières heures du matin. Vers la fin de la phase de desassimilation, c'est-à-dire vers 14 heures, moment où la phase d'assimilation débute, la glycémie commencerait à diminuer spontanément. C'est là une observation qui est confirmée par A. Jores. Par contre, Jordans a fait prendre à des sujets sains un petit repas d'une composition constante puis, dix heures plus tard, il a commencé à doser la glycémie pendant les douze heures suivantes, toutes les heures. Ces mêmes sujets furent soumis, quelques jours plus tard, à une nouvelle épreuve qui, cette fois, fut décalée de vingt-quatre heures. La courbe de la glycémie de 24 heures ainsi obtenue ne varia guère.

Un mécanisme régulateur extrêmement précis en maintient le taux toujours au même niveau. La constance de la glycémie chez le sujet normal a été également confirmée par J. Mollestrom. Chez le diabétique simple et surtout chez le diabétique consomptif les oscillations nyctémérales de la glycémie acquièrent une amplitude beaucoup plus grande, et nous en verrons tout l'intérêt pratique.

On avait pensé que ces oscillations tenaient aux repas; il est certain que l'ingestion de glucides doit provoquer des élévations de la glycémie et il est évident que l'on peut ainsi expliquer certaines de ces oscillations. Mais les auteurs avaient été frappés de ce fait,

que, surtout chez les diabétiques, les repas ne sont pas toujours suivis d'une montée de la glycémie; parfois même on constate une baisse au lieu d'une montée. On a voulu faire intervenir ici des mécanismes complexes, touchant notamment l'excitation du pancréas sous l'influence des repas ou l'état du foie.

En réalité, l'étude des sujets à jeun montre que, même sans aucun repas, la courbe glycémique journalière est *irrégulière*: ses montées ou ses descentes sont souvent importantes et elles semblent l'être tout particulièrement chez les diabétiques graves.

Faut-il, avec Hatlehol, décrire une montée paradoxale nocturne et une chute diurne? C'est un type fréquent de courbe glycémique chez le diabétique, mais d'après Rathery, Roy et Conte, aucun type constant ne peut être retenu; chaque diabétique fait sa courbe glycémique à sa manière et, qui plus est, il ne la fait pas constamment suivant le même type.

Ces variabilités dans la courbe glycémique sont très importantes à connaître, car elles expliquent bien des incidents qu'on peut rencontrer au cours du traitement insulinique.

On comprend aisément que si l'insuline est administrée au moment de la chute spontanée de la glycémie, elle ne produira rien d'utile, mais au contraire des accidents d'intolérance, parfois graves. On a noté une véritable courbe de sensibilité à l'insuline.

Elle est, d'après Forsgren, au minimum le matin, de sorte que l'on peut administrer ce médicament sans inconvénient entre 4 et 6 heures du matin. Jordans confirme ce fait et observe que, selon l'expérience clinique,

l'insuline est mieux supportée vers 7 heures, avant le petit déjeuner, que vers 14 heures. D'après une enquête à laquelle Forsgren s'est livré, la sensibilité pour l'insuline apparaîtrait entre 11 et 17 heures, sans que l'heure des repas ait une très grande influence à ce point de vue. De plus, c'est l'après-midi, presque exclusivement, que l'insuline provoque un choc insulinique.

Ce phénomène a été considéré, notamment par Enger, comme un effet de sommation des doses d'insuline administrées auparavant. Mais, en réalité, il s'agit de variations journalières qui sont l'expression des fonctions rythmiques du foie, selon Forsgren, ou des variations dans la production d'insuline, selon A. Jores, pour qui cette hormone circulerait au maximum dans le sang au cours de l'après-midi. Möllerström a également établi que, chez les diabétiques l'acide béta-oxybutyrique augmente au milieu de la journée.

La conclusion pratique, d'après Forsgren, est qu'on ne doit administrer l'insuline au milieu de la journée qu'avec précaution. Dans la plupart des cas, il faut se contenter de deux doses d'insuline, dont l'une est donnée le matin et l'autre après 17 heures.

Dans les cas sévères on pourrait même donner une dose de très bonne heure le matin (4 à 5 heures) et une seconde, plus tard (8 à 9 heures). Dans le milieu de la journée, en tous cas, les doses seront très petites. L'insuline n'a pas besoin d'être administrée à une heure définie par rapport aux repas.

A. Jores conseille également, quand il s'agit de diabétiques sévères, d'administrer les plus fortes doses d'in-

suline le matin, en même temps que les plus petites rations de pain et d'agir inversement l'après-midi. Cet auteur a pu rendre un diabétique aglycosurique, non en augmentant les doses d'insuline, mais simplement en pratiquant la première injection d'insuline quelques heures plus tôt, c'est-à-dire entre 4 et 5 heures.

Tout ceci serait exact si on pouvait décrire un type constant de courbe glycémique, à montée le matin, baisse à midi et à cinq heures, remontée le soir. Or, les faits prouvent qu'on a trop tendance à généraliser les phénomènes observés chez certains sujets; chaque diabétique a son type de réaction particulier et il est loin de répondre toujours au schéma donné plus haut; un seul phénomène est constant, c'est la *variabilité nycthémérale de la courbe glycémique* chez le diabétique.

Il est non douteux qu'avant de prescrire l'insuline il serait très important de connaître le type de la courbe glycémique de chaque malade. Malheureusement, le conseil est tout théorique, car nous avons vu que ce type de courbe non seulement varie d'un malade à l'autre, mais varie chez le même malade.

Concluons donc que, durant la période de vingt-quatre heures, le métabolisme glucidique d'un sujet est loin d'être fixe; il peut subir, en dehors de tout facteur extérieur, *spontanément*, des variations; celles-ci, à peine accusées chez le sujet sain le sont beaucoup plus chez le diabétique et en cas de diabète consomptif peuvent acquérir une réelle importance.

Quant aux *variations nycthémérales* survenant dans le métabolisme des PROTIDES et des LIPIDES, elles sont moins nettes en dehors des périodes d'alimentation, et

sont essentiellement liées au rythme nycthéméral du fonctionnement hépatique, que nous avons vu plus haut. Certains auteurs ont remarqué une accumulation de substances albuminoïdes, le soir et pendant la nuit. Le rôle du poudon dans la mise en réserve des lipides a également été démontré par Léon Binet.

Parmi les *variations nycthémérales des sécrétions externes*, il y a peu à dire sur la *sudation* qui est augmentée pendant la nuit, mais ceci tient — dit Lhermitte — à une insuffisance d'évaporation et peut-être aussi à la contraction des muscles expresseurs des glandes sudoripares.

Les *sécrétions lacrymales et salivaires* sont diminuées pendant le sommeil nocturne. (Lhermitte.)

Les *phénomènes digestifs, moteurs et sécréteurs*, sont peu influencés par le sommeil. Hirsch a néanmoins pu démontrer une rythmicité de la sécrétion externe gastrique. Boldyreff a constaté que l'estomac étant vide, les sucs pancréatique, intestinal et biliaire sont sécrétés et absorbés toutes les deux heures. De cette façon, les ferments protéolytiques, lipolytiques et glycolytiques génèreraient dans le sang, en provoquant une leucocytose, elle aussi, périodique. Ces phénomènes seraient susceptibles d'expliquer les contractions et les sécrétions régulières de l'estomac et de l'intestin grêle.

LES VARIATIONS NYCTHÉMÉRALES DE LA DIURÈSE nous retiendront plus longuement.

On a établi que la sécrétion urinaire chez un sujet jeune et bien portant, atteint son minimum à minuit et son maximum dans les heures de la matinée et cela, indépendamment des autres facteurs tels que : ingestion de liquides ou d'aliments, sommeil ou état de veille.

Mais chez les sujets plus âgés ou dont le rein a perdu son intégrité fonctionnelle, on constate au contraire une augmentation, parfois considérable, de la sécrétion rénale pendant le sommeil, qui n'est pas due au clinostatisme (puisque dans l'insomnie, la diurèse est nettement moins forte que pendant le sommeil (Lhermitte), mais est sans nul doute liée à une augmentation de l'activité du système parasympathique.

La périodicité de la diurèse peut ne pas être due uniquement à une cause rénale, mais dépendre aussi de facteurs hépatiques ou tissulaires. La diminution nocturne de la diurèse, par exemple, est certainement en rapport avec l'accumulation de l'eau, par le foie, pendant la nuit.

Mais Möllerström ne croit cependant pas qu'on puisse contester l'existence d'une périodicité propre des fonctions du rein. Il a effectivement établi, comme Simone Belluc et ses collaborateurs, que l'excrétion de l'ammoniaque se montre souvent remarquablement périodique; or la production de l'ammoniaque est manifestement une fonction rénale.

Simone Belluc, qui a étudié l'élimination urinaire, a confirmé que le débit horaire moyen des *chlorures* varie dans le même sens que le débit urinaire avec un minimum très accusé pour la période qui s'étend entre

24 heures et 8 heures et un maximum coïncidant avec le maximum du débit urinaire.

La courbe de l'excrétion *uréique* est sensiblement la même que celle de l'élimination chlorurée.

L'élimination des *phosphates* et des *sulfates* est également moindre entre 20 heures et 8 heures, que pendant la période diurne.

Enfin, dans un dernier chapitre, figurent certains phénomènes complexes dont la fréquence obéit, elle aussi, à une périodicité nycthémérale.

Tel est l'ACCOUCHEMENT qui survient plus souvent la nuit que le jour comme semblent le prouver de nombreuses statistiques. H. Kirchoff, par exemple, a dressé la courbe de l'heure du début de 10.000 accouchements et constaté un maximum 20 heures et l'aube et un minimum entre 9 heures et 14 heures.

Pour d'autres auteurs, la fréquence maxima serait entre 3 heures et 6 heures — à l'aube — et les étudiants qui prennent les gardes de nuit dans les maternités connaissent bien cette fréquence.

Un fait intéressant à signaler et qui est dépendant de cette fréquence spontanée des accouchements pendant la nuit, a été remarqué par A. Jores : pendant la nuit, des doses d'extrait hypophysaire moindres que pendant le jour suffisent dans la conduite des accouchements. D'ailleurs nous comprendrons la fréquence nocturne des accouchements, lorsque nous aurons étudié le rôle de l'hypophyse dans l'explication du cycle nycthéméral des diverses manifestations vitales.

Pour beaucoup d'auteurs et pour H. Knaus surtout, le lobe postérieur, dont l'action ocytotique est cliniquement bien établie, joue un rôle pour déclancher les contractions de l'utérus à partir du moment où ses effets ne sont plus inhibés par la sécrétion du corps jaune, qui, elle, diminue au cours de la nuit.

Pour les DÉCÈS, les choses sont moins nettes; il existe néanmoins certainement une prépondérance nocturne, prouvée par R. Wigand. Nous y reviendrons à la fin du chapitre suivant, concernant les rapports du cycle nycthémeral et des manifestations pathologiques.

En effet, l'influence de l'heure sur la morbidité est connue depuis des siècles. Beaucoup d'accidents à évolution brutale se produisent pendant la nuit : il en est ainsi de l'asthme, des coliques hépatiques, de la laryngite striduleuse. Les sueurs des tuberculeux, l'œdème aigu du poumon sont souvent des manifestations nocturnes. Certains épileptiques n'ont leur crise que la nuit. Marchand a insisté sur le fait que les accès comitiaux ont deux moments de plus grande fréquence, après le coucher et au réveil. Cet auteur divise les épileptiques en hypniques et vigiles.

Annès Dias considère qu'il existe une *pathologie nocturne tardive* déterminée par le déséquilibre des heures critiques.

A ce moment l'organisme se trouverait en état d'infériorité fonctionnelle due à la vagotonie et à la vasodilatation périphérique qui permet un meilleur contact avec le milieu et une action plus intense de celui-ci. Annes Dias fait observer que, lorsque les relations entre

l'influence des heures et leurs effets sur l'organisme seront mieux connues, il deviendra plus aisé de prévenir des troubles dont on sait à quel moment ils se produisent ou peuvent avoir leur maximum.

Parmi les acquisitions récentes ayant précisé la valeur de cette influence de l'heure, il faut signaler les travaux de G. Sardou, de A. Aimes, de Jausion, qui ont en particulier précisé l'influence du crépuscule sur l'organisme humain; celui-ci peut déterminer une dépression organique qui peut atteindre une grande importance. Elle se traduit subjectivement par de la lassitude, de la tristesse, des sensations de froid et d'engourdissement et par une véritable angoisse. La chute du jour entraîne chez certains sujets la disparition de l'état euphorique et tonique que donne les radiations solaires, auquel vient se substituer la peur de l'obscurité.

Il ne paraît pas douteux que la disparition du soleil n'entraîne un ralentissement de l'état organique. Sardou cite d'ailleurs un grand nombre d'expressions cliniques se produisant à cette période de la journée : poussées de céphalée avec rougeur du visage, douleurs locales chez les tuberculeux, dyspepsie et malaises multiples chez les artério-scléreux, apparition des douleurs chez les rhumatisants chroniques, bien portants dans la journée. Ces manifestations disparaissent lorsque l'obscurité est complète; elles peuvent être également influencées favorablement par l'alimentation.

On comprend, après de semblables constatations, pourquoi G. Sardou a créé le terme de « journée médicale », période de 24 heures, déterminée principalement par la valeur de l'influence solaire et qui se rapporte au

parallélisme existant entre les phénomènes vitaux et le rythme régulier des variations cosmiques.

Au même auteur revient le mérite d'avoir fait remarquer que ces manifestations ne se produisent pas chez tous les sujets et n'ont pas le même caractère. Les phénomènes météoriques du rythme nycthéral ont un effet variable sur chaque organisme, suivant les troubles fonctionnels ou lésionnels et les possibilités de réaction de celui-ci. Le psychique de chaque individu est également influencé de façon différente par des changements extérieurs. Un organisme quelconque est pourvu, selon G. Sardou, à la fois de moyens de défense et de possibilité d'utilisation à l'égard des influences extérieures, mais il faut pour qu'ils s'exercent, que cet organisme soit dans un état sensiblement normal et possède, à la fois, la résistance et la souplesse nécessaires à ce travail perpétuel d'équilibre. Tant qu'il reste dans cet état physiologique, il ne perçoit même pas ce travail, à moins d'excès inhabituels ou trop répétés, mais si certains fonctionnements s'altèrent héréditairement ou fonctionnellement, cette régularité est troublée. Il en résulte des sensations pénibles ou bien de véritables troubles pathologiques, passagers d'abord, puis s'aggravant jusqu'à créer des états anormaux de toutes sortes, suivant les circonstances et les déficiences individuelles.

Chaque individu aurait donc sa sensibilité propre, tant météorique que cosmique, différente suivant le rythme nycthéral : aurore, jour, crépuscule, nuit, qui peuvent faire passer de l'état physiologique habituel à une phase fonctionnelle physiologique forcée et même à un état pathologique.

Il est une catégorie de sujets qui ont une sensibilité nocturne presque spécifique, et sur lesquels le professeur Villaret et ses collaborateurs ont maintes fois insisté : ce sont les hépato-biliaires.

Chez ces sujets, non seulement les manifestations douloureuses et les accidents paroxystiques présentent un horaire essentiellement nocturne, mais leur sommeil diffère beaucoup de celui des sujets normaux.

En effet, bien que l'hépatique ait une facile tendance à s'assoupir après les repas, il est rare qu'un tel malade se mette au lit aussitôt son dîner terminé; il sait que cette somnolence se dissipera vite, que le vrai sommeil s'enfuira et que de longues heures d'insomnie s'écouleront avant qu'il puisse prendre quelque repos. S'il vient à s'endormir pendant cette période d'assoupissement qui suit le dîner, sa nuit sera troublée de cauchemars, agitée, souvent prématurément interrompue par un réveil en sursaut. De ce bref sommeil il garde une impression pénible, comme de l'insomnie qui suit régulièrement ce réveil dans les premières heures de la nuit.

L'hépatobiliaire prend donc l'habitude de se coucher tard; sa somnolence post-prandiale est, en effet, toute passagère et fait vite place à un état d'euphorie et de lucidité, pendant lequel le travail est aisé et fécond; le malade le met à profit en veillant jusqu'à une heure avancée de la nuit. Dans ces conditions le sommeil survient sans retard et reste paisible pourvu, toutefois, que soient observées certaines conditions d'hygiène et de diététique.

A l'inverse du sommeil normal, celui des hépatiques reste léger pendant de longues heures et ne devient

véritablement profond que vers le matin. Le plus souvent il se réveille chaque nuit, après quelques heures d'un sommeil parfaitement paisible, vers deux heures du matin; souvent il se lève pour uriner abondamment, ou pour boire quelques gorgées d'eau fraîche, se sentant la gorge sèche; puis il se rendort bientôt, et la nuit s'achève paisiblement. Ainsi, malgré l'absence de phénomènes douloureux explicites, *ce réveil survenant sans cause apparente vers deux heures du matin*, constitue un caractère séméiologique très fidèle d'une affection hépato-biliaire plus ou moins latente.

Contrastant avec les premières heures de la nuit, le second sommeil des hépatiques est profond et paisible; il se prolonge fort avant dans la matinée. Ce réveil tardif se produit lentement, après quelques minutes de demi-conscience et de somnolence; le lever est pénible; il faut un véritable effort au malade pour quitter son lit et commencer à se vêtir; puis cette sensation de lassitude s'efface peu à peu.

Cependant, une impression de fatigue, accompagnée d'une sensation mal définie de tristesse ou d'angoisse, va persister si la nuit a été mauvaise. L'intellectuel se plaint en outre d'une sensation de vide cérébral de désorientation, d'inaptitude à soutenir un travail attentif, troubles surtout accusés lorsqu'il a été tiré brusquement du sommeil, au lieu de se réveiller doucement.

En un mot, les hépato-biliaires sont des travailleurs du soir, et au contraire, ne produisent qu'au ralenti dans la matinée; ils ne commenceront celle-ci que tard et encore en prenant la précaution de réveiller lentement, prescription qu'il convient de leur souligner.

Les manifestations douloureuse nocturnes des hépatobiliaires. (Villaret et A. Rubens-Duval.)

Si ces troubles du sommeil sont déjà assez caractéristiques pour attirer l'attention sur l'appareil hépatobiliaire, le rythme nocturne des phénomènes douloureux est encore, en pareil cas, plus explicite.

Il est, en effet, remarquable que les troubles plus ou moins profonds de la sensibilité subjective déterminés par les affections du foie et de la vésicule biliaire apparaissent surtout à l'occasion de la digestion du soir. Cette notion nous apparaît d'une importance séméiologique considérable en raison de la symptomatologie d'emprunt que revêtent si souvent les multiples affections du carrefour sous-hépatique.

Parfois c'est déjà une ou deux heures après le dîner que surviennent soit une sensation de pesanteur ou de distension de l'estomac, parfois accompagnée de sensation de brûlure ou de broiement épigastrique, quelquefois même assez pénible pour simuler l'angine de poitrine. Puis des éructations répétées soulagent le patient de ces troubles, déterminées par une aérophagie réflexe.

Mais c'est, en général plu tard, vers le milieu de la nuit, quatre ou cinq heures après le dîner, que l'hépatobiliaire se plaint de phénomènes douloureux souvent en rapport avec une cholécystite chronique. C'est parfois une crise vésiculaire au complet, avec sa douleur et ses vomissements, souvent à allure fébrile. Bien souvent, les phénomènes douloureux se limitent à des irradiations plus ou moins atypiques ou trompeuses, mais dont

le caractère nocturne doit toujours faire penser à leur étiologie hépatique.

Parfois ces troubles se réduisent exclusivement à des irradiations douloureuses périphériques. Si la douleur à l'épaule, en bretelle et le point scapulo-apexien sont classiques depuis longtemps au cours de la colique hépatique typique, Villaret et Camus ont insisté sur des phénomènes encore plus dégradés, qui sont la manifestation non seulement d'un état vésiculaire, mais encore d'un dysfonctionnement hépatique isolé. Ce sont des douleurs rhumatoïdes localisées au bras ou à l'avant-bras droit, au coude, à la main ou même simplement aux doigts; des névralgies cervicales ou même occipitales prédominant à droite; un point douloureux limité à l'émergence de la sixième paire cervicale droite; parfois même de simples paresthésies, comparables à des fourmillements, siégeant dans les mêmes territoires. N'étant pas rapportés à un organe qui ne souffre pas en apparence, ces troubles sont souvent méconnus quant à leur origine; leur horaire nocturne doit y faire penser en premier lieu.

C'est encore la nuit, mais plus tard, vers deux ou trois heures du matin, que le malade peut être réveillé par des manifestations pénibles traduisant des réactions typhlocolitiques si fréquentes chez les hépato-biliaires.

Ainsi l'horaire exclusivement nocturne des phénomènes algiques et paresthésiques, ou leur recrudescence au cours de la nuit, semble l'apanage des troubles fonctionnels des hépato-biliaires, et ce caractère est très précieux pour rattacher à leur cause réelle les douleurs ectopiques que nous venons de signaler.

A côté des troubles du sommeil et des phénomènes douloureux habituels au cours de la nuit, survenant chez certains hépatiques, il convient de faire une place à part à une *manifestation fonctionnelle de caractère paroxystique et nocturne*, dont on connaît l'importance considérable en pathologie hépato-biliaire : la *crise de colique hépatique* explosive.

Survenant sur le même terrain que les troubles précédents, elle éclate régulièrement pendant la nuit, souvent dans sa seconde partie ou même de grand matin.

Nous ne voulons pas ici en décrire la symptomatologie bien connue; nous en soulignons seulement l'horaire presque exclusivement nocturne, qui l'apparente à la plupart des manifestations fonctionnelles des hépatobiliaires.

Ce rythme particulier semble également être l'apanage *des accès d'asthme et de la crise de goutte*. Cette notion classique ne nous paraît pas répondre à une coïncidence fortuite mais nous semble s'expliquer par l'intervention présente du foie dans ces deux grandes manifestations de la diathèse arthritique. (Villaret et A. Rubens-Duval.)

Souvent, en effet, quelques signes avant coureurs, de tonalité nettement hépatique, annoncent à l'asthmatique ou au goutteux le retour prochain des accès redoutés. Ces accès surviennent vers deux heures du matin, le plus souvent s'étendent sur une à trois heures avec recrudescence paroxystique, pour se terminer au chant du coq, à l'aube.

Mentionnons enfin, qu'en dehors de tout rapport hépatique, la crise dans la pneumonie, et dans la plupart

des maladies cycliques a le plus souvent un horaire nocturne, lorsqu'elle ne survient pas à l'aube.

Nous avons vu l'influence des modifications météorologiques sur la pathologie humaine. Il en résulte que ces modifications ont aussi une influence très nette sur la *mortalité*.

Celle-ci augmente à certaines heures variables avec les régions considérées. Il existerait à ce sujet, dans la journée, de véritables points critiques. Dans les affections cardiaques, un grand nombre de décès se produit à une heure avancée de la nuit. En général, l'aube est le moment le plus critique pour les malades, et nous verrons en essayant d'expliquer les causes du cycle nycthéral le rôle de la vagotonie nocturne et du déséquilibre du système neuro-végétatif dominant toutes les fonctions vitales. D'ailleurs nous avons déjà cité la statistique prouvant la plus grande fréquence des décès pendant la nuit que dans la journée.

Quelles sont les causes de cette périodicité dans les fonctions végétatives?

On est encore très loin de pouvoir répondre avec précision à cette question. On n'est pas complètement d'accord sur les modalités de ces divers phénomènes et leur production ne peut être encore expliquée que par des hypothèses très ingénieuses, dont quelques-unes, seulement, ont reçu ces dernières années leur confirmation scientifique. N. Pfeffer a bien montré que certains de ces phénomènes sont endogènes parce que les variations du milieu ne peuvent les faire varier, au point de vue fréquence, par exemple, que dans certaines limites. Néan-

moins, *le milieu* a une très grande importance. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. R. Charpentier, rappelant que les variations des différents éléments atmosphériques au cours de la journée sont représentées par des courbes, se demande si ce n'est pas ce rythme de l'ambiance qui donne à la vie ses modalités périodiques.

Les oscillations des diverses caractéristiques atmosphériques entraîneraient des modalités biologiques cycliques telles que l'état de veille ou de sommeil, les modifications de l'assimilation et de l'excrétion, du rythme et de la formule urinaire diurne et nocturne, etc.

Il y aurait là un véritable phénomène de résonnance, d'influence de variations périodiques de l'atmosphère sur la matière vivante. Cette façon de voir est aussi celle de Jausion, qui pense que beaucoup ou même toutes les manifestations biologiques et pathologiques peuvent être homologuées à des phénomènes vibratoires. Cette théorie, un peu simpliste, mais qui néanmoins rend compte de certains phénomènes biologiques, inexplicables autrement, a soulevé de vives critiques et n'est plus admise actuellement.

Parmi les influences capables de modifier cette périodicité, on fait figurer des influences qu'on qualifie parfois du nom un peu prétentieux de « cosmiques », et qui sont tout au plus « terrestres », car elles agissent par l'intermédiaire de l'atmosphère où nous sommes plongés.

Les météorologistes enseignent que ces phénomènes périodiques sont au nombre de 23. Beaucoup d'entre ceux-ci ne nous intéressent guère. Il en est ainsi de la conductibilité électrique de l'air, du magnétisme, etc

Par contre, *les alternances de lumière et d'obscurité*, doivent être retenues. Le soleil ne semble pas cependant avoir une action directe. H. Volcker a constaté à Akreyri, au nord de l'Islande, par des mesures prises à jeun, que les oscillations nycthémérales de la température présentent toujours des caractères identiques, même pendant la saison où le soleil ne descend pas au-dessous de l'horizon.

Mais les recherches de ces dernières années ont mis en évidence l'existence, dans l'hypophyse des animaux à sang froid, de l'hormone des mélanophores qui a pour fonction, en obligeant les cellules pigmentaires du tégument à présenter leur surface maximum aux radiations, de protéger l'organisme contre les effets nocifs d'un excès de lumière. Cette hormone, dont l'existence a été bien établie, même chez les mammifères, témoigne de relations étroites entre le monde extérieur et l'un des principaux régulateurs du système végétatif, l'hypophyse, relations qui, chose digne d'être notée, ne font pas nécessairement intervenir l'œil. Au surplus, l'hormone des mélanophores n'est pas seule en relation avec les pigments. On sait, en effet, que la maladie d'Addison s'accompagne d'une pigmentation anormale qui, d'après Morawitz, disparaît sous l'influence de la vitamine C, dont la cortico-surrénale est particulièrement riche. Nous voyons ainsi deux glandes importantes, fonctionnellement associées entre elles par l'hormone corticotrope, intervenir dans des phénomènes physiologiques directement en rapport avec les radiations lumineuses.

Reconnaissons toutefois que les intéressantes expériences de A. Jores, sur les aveugles, n'ont pas donné de

résultats très convaincants. Cet auteur est néanmoins persuadé que la lumière joue un rôle prépondérant dans le rythme quotidien. H. Kalmus est ainsi amené à considérer la possibilité d'un centre de la rythmicité, centre qui comprendrait l'hypophyse, l'infundibulum et la base du diencéphale.

C'est encore par l'hypophyse, ne l'oublions pas, que s'explique la fréquence des accouchements pendant la nuit.

Mais la lumière n'est pas seule en jeu. Comme l'ont montré Burckard et ses collaborateurs, *l'absence de toute excitation sensorielle* constitue, pendant la nuit, un véritable frein pour le sympathique, tandis qu'elle favorise la prédominance du vague. Inversement, le jour que l'homme passe le plus possible, dans un « microclimat » artificiel, caractérisé par une atmosphère confinée, chargée de poussières et de fumée de tabac, s'accompagne de sensations visuelles, auditives et olfactives, d'émotions, de mouvements qui imposent au sympathique un tonus élevé. A ce point de vue on doit mentionner d'une façon spéciale la température qui est élevée pendant la journée et contribue alors à stimuler le sympathique, tandis que la fraîcheur des nuits doit, au contraire, être considérée comme favorisant le parasympathique.

Les effets des aliments sont également à envisager. De Rudder a fait des observations chez douze enfants de moins de trois mois, c'est-à-dire des enfants qui ne font guère que dormir et manger.

Il les divisa en trois groupes de quatre nourrissons, le premier recevait huit repas dans les vingt-quatre heures,

toutes les trois heures, l'horaire des repas du second groupe était décalé de douze heures et le troisième groupe servait de témoin. On a constaté que la courbe thermique était identique chez tous, avec un maximum vers dix-huit heures, et un minimum vers vingt-quatre heures, pour atteindre un second maximum, supérieur de deux dixièmes, vers neuf heures. Quoi qu'il en soit, de Rudder a constaté que l'horaire d'alimentation ne modifie pas le rythme de la température.

Ces expériences sont fort intéressantes; mais elles sont en contradiction avec les conclusions auxquelles Greving et Regelsberger sont arrivés. Pour ces auteurs, les variations de l'hémogramme, comme celles de l'électrodermogramme, sont sous la dépendance des repas. Il est d'ailleurs difficile de prétendre que la digestion et l'assimilation des aliments n'influent pas sur une série de phénomènes végétatifs fort importants, parmi ceux qui, précisément, présentent des variations nyctémérales caractéristiques.

L'effet spécifique dynamique, c'est-à-dire l'augmentation du métabolisme de base qui survient après tout repas de protéines, exige l'intervention du lobe antérieur de l'hypophyse, le grand régulateur humoral du système végétatif. Cela est tellement exact, qu'actuellement l'absence d'effet spécifique dynamique permet de conclure à une affection de cet organe.

Aussi la mesure de cet effet est-elle assez couramment pratiquée dans tous les cas où l'on soupçonne l'existence de maladie de Simmonds. Ce métabolisme de base peut, il est vrai, augmenter ou diminuer sans que la température augmente ou baisse d'une façon très nette. Ce n'est

cependant pas l'effet du hasard, si la température s'élève si facilement dans le Basedow, et si un des caractères du myxœdème, et de la maladie de Simmonds, où le métabolisme et l'effet spécifique dynamique sont diminués, est une température basse. L'augmentation diurne de la température pourrait donc être mise en rapport avec le taux moyen des échanges, c'est-à-dire avec l'hypophyse.

Nous revenons ainsi, après un détour, à la glande pituitaire, à laquelle nous avait déjà conduit l'examen de l'action de la lumière et de divers faits d'observation.

Quoi qu'il en soit les repas de composition normale, ont certainement un retentissement sur les rythmes végétatifs. Mais ce retentissement est fort complexe.

En dehors de leur action directe par l'intermédiaire de l'hypophyse, les repas peuvent créer des réflexes conditionnels. Pawlow, en montrant que les sécrétions digestives sont, pour une part, en relation avec des habitudes acquises, a fourni du même coup un argument important en faveur des théories qui cherchent à rattacher une part des variations nycthémérales à notre manière de vivre (P.-E. Morhardt).

En somme, dans ces phénomènes périodiques, l'hypophyse paraît jouer un rôle prépondérant. La lumière serait, à cet égard, comme le veut A. Jores, l'agent qui associe la glande aux phénomènes terrestres. Mais à cela viennent s'ajouter de nombreux facteurs, parmi lesquels l'horaire de l'alimentation et les réflexes conditionnels que cet horaire implique. le « microclimat » artificiel de vie sociale, etc..., bref tout cet ensemble auquel Isenschmid attribue justement une importance globale (P.-E. Morhardt).

CONCLUSION

Le cycle nycthéméral des fonctions de la vie végétative est aujourd'hui admis par tous; il est devenu une réalité scientifique.

De toutes les alternances fonctionnelles étudiées, la régulation périodique de la veille et du sommeil est la plus évidente; son mécanisme, dominé par un centre infundibulaire en corrélation très étroite avec l'hypophyse et le cortex, explique sa périodicité nycthémérale.

Le sommeil n'est d'ailleurs pas indispensable pour les variations nycthémérales des autres fonctions : température, pouls, tension artérielle, respiration, manifestations métaboliques générales et spéciales, variations de la plupart des sécrétions externes et internes, etc.

Dans l'ensemble, on peut caractériser ces phénomènes, en disant que, pendant le jour, le tonus du sympathique est augmenté; pendant la nuit, le parasympathique prédomine. Seule la diminution de la diurèse pendant la nuit semble faire exception à cette règle, mais nous avons vu que la diurèse relève tant d'une origine rénale qu'extra-rénale — hépatique ou tissulaire.

Le rôle ocytotique et la prédominance des sécrétions hypophysaires pendant la nuit expliquent la fréquence des accouchements à ce moment.

Aux moments de passage de la vagotonie à la sympathicotonie et inversement, il y a deux moments de désé-

quilibre dans les fonctions végétatives, l'aube et le crépuscule.

Ce sont les moments critiques où les décès semblent les plus fréquents.

Cette alternance de sympathicotonie diurne et de vagotonie nocturne influe également sur les manifestations pathologiques et surtout chez les hépato-biliaires, les cardiaques, les diabétiques, les asthmatiques et au cours de nombreuses maladies cycliques ou à évolution paroxysmique.

Nous avons vu les déductions thérapeutiques, non négligeables, qui découlent de cette alternance fonctionnelle des principales fonctions de la vie végétative.

Enfin, les recherches des dernières années ont abouti à l'explication de ces phénomènes scientifiques, en invoquant l'influence du milieu extérieur, des alternances de lumière et d'obscurité, de l'absence de toute excitation sensorielle pendant la nuit et de l'alimentation. Mais c'est encore l'hypophyse qui paraît jouer le rôle prépondérant, la lumière jouant le rôle d'agent entre cette glande et les phénomènes terrestres.

Vu le Doyen :

Vu le Président de thèse :

TIFFENEAU

Maurice VILLARET

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Mans Arborelius. — Die klinische Bedeutung der menschlichen Rhymik. Deutsche med. Wochenschrift 1938, n° 28.

S. Belluc, Chaussi et Laugier. — Les variations nycthémérales dans l'élimination des principales substances de l'urine. Bull. Acad. Sciences, 4 juillet 1938.

E. et H. Biancani. — Rayonnement et réaction biochimiques. Nutrition, t. IV, n° 3, 1934.

Georges Bohn. — Bioclimatologie générale.

E. Burckard, L. Dontcheff et Ch. Kayser. — Le rythme nycthéméral chez les pigeons. Ann. de Phys. et Phys.-Chimie biologique, 1933, n° 2.

D. Danielopolu, Marcou, Proca et Brauner. — Rôle du foie dans la régulation du tonus de la vie végétative. P. M., 1931, n° 69.

M. Faure. — Les origines de la Cosmobiologie. (Cosmobiologie, livre II, 1935.)

Erik Forsgren. — Fonctions hépatiques et insuline. Klin. Wochenschrift, 1932, n° 34.

Greving et Regelsberger. — Die Nahrungsrhythmik des Blutbildes. Klin. Wochenschrift, 1937, n° 40.

P. Gotor. — El tempo personal en psicopatologia. Arch. de Neurobiol., 1934.

L. Hallion. — Sur le centre du sommeil. *Biologie*, 1931-6.

L. Hallion. — L'Hypophyse. *Biologie*, mars 1938.

Hatlehol. — *Acta medica scandinavica*. 1924.

Hoche. — Schlaflosigkeit. *Deutsche med. Woch.*, 1922.

G.-H.-W. Jordans. — Leverrythme en koolhydraastofwisseling. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1938, n° 18.

A. Jores. — Die agesrhythmen in ihrer Bedeutung für die Hormontherapie. *Die Med. Welt* 1936, n° 43.

A. Jores. — Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Tagesperiodik. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1938, n° 28.

A. Jores. — Die Ursache der Rhythmik vom Gesichtspunkt des Menschen. *Deutsche med. Woch.*, 1938, n° 28.

Hans Kalmus. — Über das Problem der sogenannten Exogenen und Endogenen, sowie der erblichen Rhythmik und über organische Periodizität überhaupt. *Rivista di Biologia*, 1938.

H. Kirchhoff. — Unterliegt der Wehenbeginn kosmischen Einflüssen? *Zentralblatt für Gynäcologie*, 1935.

H. Lange et J. Schloss. — Über das Verhalten des Blutzuckers in der Nacht und in den Morgenstunden. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1929.

Lacaux Lermite. — Influence des courants atmosphéri-

ques et telluriques sur la croissance des végétaux. Cosmobiologie, livre II, 1^{er} trim. 1935.

Lhermitte. — Le Sommeil. (Coll. A. Colin.)

J. Mollerstrom. — Die therapeutische Bedeutung der menschlichen Rhytmik. Deutsche med. Wochenschrift, 1938, n° 28.

P.-E. Morhardt. — Rythme Nycthéméral. P. M., n° 103, 1938.

I. Muller. — A propos des phénomènes physico-chimiques qui sont à la base du sommeil. Deutsche med. Wochensch., n° 52, 1937.

R. Porak. — Les rythmes chimiques dans la séméiologie médicale et dans la physiologie de la thérapeutique. Progrès Médical, n° 26, 1936.

R. Porak. — Les corrélations des rythmes fonctionnels. Revue Méd. Chir. : des mal. de foie, II, janv.-févr. 1936.

R. Rathery, Roy et Conte. — Les variations spontanées de la glycémie chez le diabétique durant le nycthémère. Paris Médical, juillet 1935.

A. Ravina et P. Lévy-Lang. — Influence du rythme nycthéméral sur les phénomènes biologiques et sur la pathologie. P. M., n° 42, 1934.

H. Roger. — Traité de Physiologie générale.

B.-V. Rubashkin. — Mathematical analysis of certain periodic physiologie functions. (Eksper. Med., juillet-août 1935.)

B. de Rudder, collab. avec *A.-G. Petersen*. — Zur Tagesperiodik der Körpertemperatur beim Menschen. *Klin. Woch.*, n° 51, 1935.

Albert Salmon. — Le rôle des corrélations cortico-dien-céphaliques et diencéphalo-hypophysaires dans la régulation de la veille et du sommeil. *P. M.*, n° 27, 1937.

Sweeney. — Variations de la glycémie des 24 heures chez des sujets en état de jeûne ou non. (*Arch. of Internat. Med.*, Chicago, fév. 1930, n° 2.)

A.-L. Tchijewski. — L'action de l'activité périodique sur la mortalité générale in *Climatologie de Piery*, t. II.

M. Villaret et Alain Rubens-Duval. — Le rythme nocturne des manifestations fonctionnelles des hépatobiliaires. *Concours Méd.*, 1938, n° 13 *bis*.

Maurice Villaret. — L'intervention physiologique et pathologique du foie dans la diurèse. *P. M.*, 1934, n° 79.

R. Wigand. — Ded Tod des Menschen an inneren Krankheiten in seinen Beziehungen zu den Tages- und Jahres Zeiten. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1934, n° 45.

